

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

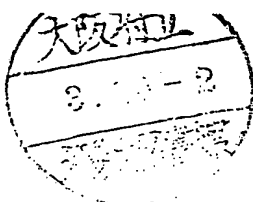
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



⑫ 公表特許公報(A)

平3-504375

⑬ 公表 平成3年(1991)9月26日

⑭ Int. Cl.³

A 61 K 37/66

識別記号

AGA
ADQ
ADU

庁内整理番号

8829-4C

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 8 頁)

⑮ 発明の名称 癌療法の副作用の減少方法

⑯ 特 願 平1-501802

⑰ 出 願 昭64(1989)1月3日

⑱ 翻訳文提出日 平2(1990)7月6日

⑲ 国際出願 PCT/US89/00024

⑳ 国際公開番号 WO89/06139

㉑ 国際公開日 平1(1989)7月13日

優先権主張 ㉒ 1988年1月6日 ㉓ 米国(US) ㉔ 141,621

㉕ 発 明 者 カミンズ, ジョセフ, エム.

アメリカ合衆国・テキサス州 79106・アマリロ・アマリロ プル
バード ウェスト 6666㉖ 出 願 人 アマリロ セル カルチャー
カンパニー, インコーポレイテ
ッドアメリカ合衆国・テキサス州 79105-0149・アマリロ・スイート
1100・サウス テイラー #205 500

㉗ 代 理 人 弁理士 一色 健輔 外1名

㉘ 指 定 国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許)

請 求 の 範 囲

1. 化学療法剤或いは放射線療法を利用する癌療法の適用から生ずる副作用をそのような癌治療のための療法を受ける患者において減少させる方法であって、該患者の口腔及び咽頭粘膜に該副作用を減少させるために有効量のインターフェロンを接触させることを特徴とする方法。
2. インターフェロンがアルファ-インターフェロン或いはベータ-インターフェロンである請求項1記載の方法。
3. インターフェロンがヒトアルファ-インターフェロンである請求項2記載の方法。
4. インターフェロンが非-ヒト種或いは半合成インターフェロンである請求項2記載の方法。
5. 患者が化学療法を受けている請求項1記載の方法。
6. インターフェロンがヒトインターフェロンである請求項5記載の方法。
7. インターフェロンが化学療法時に毎日投与される請求項5記載の方法。
8. インターフェロンの量が患者の体重の重量当り毎日約0.1~約5IUのインターフェロンである請求項7記載の方法。
9. インターフェロンの量が患者の体重の重量当り毎日約0.1~約5IUのインターフェロンである請求項1記載の方法。
10. インターフェロンが癌療法時に毎日投与されるアルファ-インターフェロンである請求項9記載の方法。

11. インターフェロンが化学療法開始の少なくとも1日前から始めて毎日投与される請求項10記載の方法。
12. インターフェロンが患者の口の中でインターフェロンと該患者の口腔及び咽頭粘膜との接触を最大にする時間保持されるように適応された投薬形態で投与される請求項1記載の方法。
13. インターフェロンがインターフェロン含有溶液の形態で投与される請求項1記載の方法。
14. インターフェロンがロゼンジの形態で投与される請求項1記載の方法。
15. 癌化学療法剤の望ましくない副作用を減少させるための癌患者の治療方法であって、該患者の口腔及び咽頭粘膜に該副作用を減少させるために有効量のインターフェロンを接触させる工程を含んでなることを特徴とする方法。
16. 化学療法開始の少なくとも1日前に始めて、患者の体重のポンド当り約0.1~約5IUのインターフェロンが毎日投与される請求項15記載の方法。
17. 癌治療のための放射線療法を行っている患者における放射線誘発副作用を減少させる方法であって、該患者の口腔及び咽頭粘膜に該副作用を減少させるために有効量のインターフェロンを接触させる工程を含んでなることを特徴とする方法。
18. 化学療法開始の少なくとも1日前に始めて、患者の体重のポンド当り約0.1~約5IUのインターフェロンが毎

日投与される請求項17記載の方

19. インターフェロンがヒトアルファインターフェロンである請求項17記載の方法。

20. インターフェロンが非ヒト種のインターフェロン或いは半合成インターフェロンである請求項17記載の方法。

癌療法の副作用の減少方法

発明の背景及び概要

本発明は癌療法の毒性副作用の減少方法に関する。より詳しくは、本発明は癌の治療時に放射線療法及び化学療法剤の適用から生ずる望ましくない副作用を減少するために患者の口及び咽頭の内部との接触を促進するように適用された形態で投与されるインターフェロンの使用に関する。

癌の治療はこの20年間に亘って重要な研究及び開発努力の焦点であった。癌治療の多くの手法が検討されてきた。実際問題として、癌療法は外科切除、放射線療法（放射療法）、化学療法、及び骨髄移植（ある種の組織学的悪性腫瘍、特に急性骨髄性白血病の治療のため）を含む多数の治療法の使用を含み得る。ある悪性腫瘍を治療するために利用される特別の処法は治療される悪性腫瘍の性質、位置及び種類に応じて異なる。外科的切除は原発性限局腫瘍の治療には好ましい方法である。しかしながら、しばしば治療処法を完結するために、外科切除は、放射線療法及び／又は化学療法と組合わされる。悪性腫瘍が局在化されていないか或いはその位置が外科技術による成功した除去或いは切除の可能性を低下させる場合においては、化学療法及び放射線療法がしばしば組合わされて用いられる。

化学療法はホジキン病、急性リンパ球及び骨髄性白血病、精巣癌、及び非ホジキンリンパ腫を含むある種の癌を有する患者において、長期間の緩解をもたらすことが示されている。他の種類の癌において、化学療法は外科手術に先立って用いられ、大きい原発性腫瘍を小さくすることに成功している。化学療法はしばしば化学療法剤の組合わせの使用を含む。新しい処法（組合わせ薬剤治療のためのプログラム）が医学研究団体によって開発され、継続的に試験されつつある。

抗腫瘍剤は腫瘍細胞を殺傷することに加えて、正常組織を損傷しうる且つ実際に損傷する薬物である。投薬割合及び薬物投与のスケジュールを決定するために行われてきた広汎な研究の場合でさえも、化学療法はしばしば薬物の毒性のために不愉快な及びおそらく危険な副作用を生ずることがある。放射線療法も多くの同様な問題をもたらす。そのような副作用の最も普通のものは悪心及び嘔吐、脱毛症（髪喪失）、及び骨髄抑制である。そのような副作用は常にではないが通常可逆的である。ある種の抗癌薬物は神経系、心臓、肺、肝臓、腎臓、生殖腺その他の器官を永久的に損傷することがある。ある種の化学療法剤はそれ自体発癌性である。放射療法或いは化学療法を行っている患者はまた、それらの療法一誘発免疫抑制条件において生命を脅かす感染症となり得るものを回避するための予防措置をとらなければならない。

癌放射療法及び化学療法の副作用に対抗するための治療が開発されてきた。例えば、悪心からの幾らかの和らぎを与え

るために薬物を投与することができ、感染症との戦いを助けるために抗生物質を投与することができ、また必要に応じて血球及び血小板カウント数を増大させるために輸血を行うことができる。

本発明に従えば、癌療法と共に投与されるインターフェロンが、癌療法の望ましくない副作用を減少するのに有効であることが見出された。有効な投与経路は比較的低位投与量のインターフェロンを患者の口腔及び咽頭粘膜に接触することによるものである。インターフェロンは、化学療法及び放射線療法を含む癌治療の毒性副作用を減少させるための有効量で患者の口及びのどの内部との接触を促進するのに適した形態で投与される必要がある。

発明の詳細な説明

「インターフェロン」は各種生物学的活性、例えば抗ウイルス、抗増殖及び免疫調節活性などを少なくともそのような物質が誘導される動物種において有することが知られている脊椎動物糖タンパク質類、及びタンパク質類の一群を包括的に総称する用語である。次の「インターフェロン」の定義が、インターフェロン類の秩序ある命名法のための系を工夫するために組織された国際委員会により承認された：「インターフェロンとして資格付けるためには、一因子がRNA及びタンパク質の両者の合成を含む細胞代謝過程を介してウイルス非一特異性、抗ウイルス活性を少なくとも相同性細胞におい

て及ばずタンパク質でなければならぬ」Journal of Interferon Research, 1, pp. vi (1980年)。本発明を説明するためにここで用いられる「インターフェロン」は、この定義を有するものともなされるべきであり、それらの源或いは製造或いは単離方法の如何に拘らず、糖タンパク質類を含むタンパク質類を包含するものである。

インターフェロン類は一般的に物質を産生する動物細胞の類(例、ヒト、ネズミ、ウシなど)、含まれる細胞の種類(例、白血球、リンパ芽球、繊維芽球)及び時にはインターフェロン産生の原因である誘発物質の種類(例、ウイルス、免疫)の用語で命名されている。インターフェロンはある研究者によってはタイプⅠ或いはタイプⅡのいずれかの誘発態様に従って大まかに分類されており、前者はウイルス及び核殻誘発インターフェロンを包含し、及び後者のクラスは抗原及び有糸分裂促進物質による誘発を介してリンホカインとして産生される物質を含む。より最近国際委員会は、インターフェロンの秩序ある命名系を工夫し、インターフェロン類を抗原特異性に基づくタイプに分類した。このより新しい分類においては、アルファ(α)、ベータ(β)及びガンマ(γ)がそれぞれ先の白血球、繊維芽球及びタイプⅡ(免疫)インターフェロンに対応するように用いられている。アルファ及びベータインターフェロンは通常安定性であり、タイプⅠインターフェロンと称されてきたものに対応する。ガンマイインターフェロンは通常不安定性であり、タイプⅡインター

フェロンと称されてきたものに対応する。国際委員会の命名法の推薦はヒト及びネズミインターフェロンにのみ該当する。Journal of Interferon Research, 1, pp. vi (1980年)。

ヒト及び動物の治療のためのインターフェロンの使用は世界中の企業及び教育研究機関の両者の数多くの実験室における、鋭意進行中の研究努力の主題であった。初期の研究活動の幾つかにおいて、インターフェロンは抗ウイルス特性を有することが示され、また現在までの最も成功した臨床的治療応用はウイルス関連病態の治療におけるものであった。より最近、外来性インターフェロンがある種の転移病態の後退或いは緩解に有効であることが見出された。抗ウイルス及び抗増殖治療剤としてのインターフェロンの最近の臨床的試みの総説はInterferon: In vivo and Clinical Studies, 第4巻、編者、N. B. Finter及びR. K. Oldham, Academic Press, ニューヨーク、1985年に含まれる。この文献にはインターフェロンの活性及び潜在的治療用途の規定に向けられた研究及び開発努力の報告が満載されている。殆どの報告にはインターフェロンのin vitroの活性或いは非経口、特に筋肉内及び皮膚内投与後のそのin vivoの効果が記載されている。成功した局所的及び鼻腔内使用の幾つかの報告がある。それは粗製品及び高度に精製された単離物における「汚染物質」に帰せられる実質的悪影響のために殆んど静脈内に投与されていない。組換えDNA技術の出現が純粋インターフェロン種の製造を可能にしたものの、そのような純粋組成物の静脈

内注射は悪影響がないものではない。ここに食品及び薬品管理庁(Food and Drug Administration)がヒト髪細胞白血病の治療のための非経口的に高投与量で投与されるアルファインターフェロンの使用を承認したことが注目される。

本出願人の彼の現在発行された米国特許4,462,985号明細書における最初の成功したインターフェロンの経口投与の報告前には、インターフェロンの経口投与により提供される潜在力の認識が技術的になかった。一般的に持たれた考えは、インターフェロンは上部消化管の消化条件に生残ることができないというものであった。本出願人のインターフェロンの経口投与を介して達成された免疫治療利益の最初の開示以来、彼は経口投与されたインターフェロンの有効性を検討しつづけた。1985年2月5日に発行された米国特許4,497,795号明細書において、本出願人は動物種の食欲及び餌効率を刺激するための経口的或いは静脈内投与を介して投与されたインターフェロンの使用を記載及び特許請求した。より最近、本出願人は現在係属中の米国特許において、温血脊椎動物における餌効率及び食物利用を増大させるため、輸送熱の予防及び治療のための及びワクチン効率を向上させるための約5IU/ポンド体重未満の投与量でのインターフェロンの使用を開示した。これらの初期の出願以来、本出願人は経口投与インターフェロンの有効性はそれがインターフェロン投薬と口及び咽喉の粘膜内面(おそらくセクロファージ類及びリンパ腺)との接触を促進する形態で投与さ

れた場合にのみ実現されることを発見した。その発見は部分的に「免疫耐性病気の治療(Treatment of Immuno-Resistant Disease)」という名称の本出願人の米国特許出願第927,834号(1986年11月6日出願)の基礎を形成した。

ヒトアルファインターフェロンは、Immunomodulator Laboratories社(「IML」)テキサス州、スタッフォードより「Agriferon」の商標でテキサス州において1985年2月以来獣医用に販売されている。この製品は成長及び飼育効率を促進するための及びウイルス呼吸器感染症を予防或いは治療するために経口投与用に販売されている。IMLは1986年に馬用のアルファインターフェロン製品の販売を開始した。両製品とも米国特許4,462,985号明細書のライセンスの下に販売されている。Amarello Cell Culture Company(テキサス州、アマリロ)は犬及び適用のヒトアルファインターフェロンを市販している。

本発明用に選択される臨床薬剤はヒト軟膜白血球の採集及び精製、ウイルスによるインターフェロン産生の誘発及び培養培地からの単離を含む操作により大量生産される。ヒト白血球インターフェロン(ヒトアルファインターフェロン)である。(下記「ヒトアルファインターフェロンの製造」(Preparation of Human Alpha-Interferon)参照)。また本発明用に許容可能であるのは組換えDNA技術により製造され現在Schering-Plough(商標Intronとして)及びHoffmann-La Roche(商標Roferonとして)から市販されており、

ヒトの癌細胞白血病の治療（非経口）にFDAにより承認されたヒトアルファインターフェロン製品である。ガンマインターフェロンもまた組換え技術により利用可能であり、現在Genentech社その他により臨床試験が行われている。癌性芽球インターフェロン（ベータインターフェロン）は本出願人の米国特許4,462,985号明細書（1984年7月31日発行）の実施例1に従って製造することができ、この開示内容はここに明確に引用する。

ヒト及びネズミ起源のインターフェロンは、技術上、国際単位（「IU」）で定量されてきた。ヒト或いはネズミ起源以外のインターフェロンは、本発明に従ってそれらのインターフェロンへの「国際単位」の適用が該インターフェロンの仕様の量に対して現在許容されている実践の範囲外である程度で用いることができ、本記載に従って規定されるヒトインターフェロンの量（IU数）と同一の効率を有する非ヒトインターフェロンの量は本発明の範囲内にあるものと理解されるべきである。

本発明の一つの好ましい実施態様に従えば、癌の治療のための化学療法を受ける患者における化学療法剤の投与から生ずる毒性副作用が、該患者の口腔及び咽頭粘膜に該副作用を減少させるのに有効量のインターフェロンと接触させることよりなる方法によって減少される。

癌治療用の化学療法を行っている殆どの患者に望ましくない副作用をもたらすことが知られている化学療法剤の具体例

としては、アドリブシン、プレオマイシン、カルムスチン、シスプラチン、シクロホスファミド、サイトアラビン（ARAC）、デカルボジン、ダクチノマイシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヒドロキシー尿素、ルムスチン、メルカプトプリン、メトトレキセート、マイトマイシン、ブレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、ビンブラスチン及びビンクリスチンなどが挙げられる。そのような腫瘍増殖剤は、典型的に挙げられたその他のもの或いはその他の従来の腫瘍形成病の治療用の化学療法剤と組合わせて用いられ、全て急性毒性及び遅延毒性の禁忌を有することが認められている。急性毒性は悪心及び嘔吐、熱、寒け、腹痛、高血糖症、発作、下痢、低血圧、心室不整脈、アナフィラキシー及び局在化静脈炎に現われる。遅延毒性は骨髄抑制及び同時に起こる免疫抑制、肝臓損傷、血栓症、脱毛症（髪喪失）、白内障、肝臓障害、不妊症、出血性膀胱炎、肺水腫、結膜炎、インポテンツ、胃炎、皮膚炎、神経学的欠陥、低カリウム血症及び低カルシウム血症などとして現われ得る。皮膚反応、色素増強及び目の毒性が殆ど全ての非ホルモン抗腫瘍薬品について報告されている。

本発明に従って投与されたインターフェロンは化学療法剤の投与から生ずる副作用を減少することが観察された。このインターフェロンは、ヒト細胞或いは動物細胞、或いは組換え工学技術によりヒト或いは動物インターフェロンの一種以上の機能遺伝子を含有するように製造された微生物から誘導

することができる。天然のインターフェロンと同様であるが、しかし、変成されたアミノ酸配列を有する活性を有するタンパク質（半合成インターフェロン）もまた本発明に従って有用であるものとして含まれる。

インターフェロンは患者に投与されたインターフェロンと患者の口腔及び咽頭粘膜との接触を促進するように適用された投薬形態で投与される。即ち、投薬形態は、好ましくは、インターフェロン成分と口腔及び咽頭粘膜との接触を促進するように患者により投与され使用されるインターフェロン含有溶液或いはシロップの形態である。或いは又、インターフェロンは患者の口に唾液と接触して保持された際に溶解して口腔及び咽頭粘膜と接触するための有効量のインターフェロンを放出する固体投薬形態に配合することができる。本発明に従うその重要な機能を達成するように適用されたその他の固体或いは液体賦形剤を用いることができる。

本発明に従い使用されるインターフェロンの有効投薬割合はある種の形態の癌の治療のために非経口的に投与されるアルファインターフェロンの割合に比べて低い。即ち、ヒト癌細胞白血病の治療のためのアルファインターフェロンの非経口投与用の従来の投薬量範囲は、投与当り10⁶ IUであるのに対し、本発明に従ったインターフェロンの有効投与量は典型的には投与当り1500 IU未満である。好ましくはインターフェロンは本発明に従って10 IU/患者の体重のポンドの投薬割合、より好ましくは毎日約0.1～約

5.0 IU/患者の体重のポンドで投与される。最も好ましい投薬量は患者の体重のポンド当り毎日約1～約1.5 IUヒトアルファインターフェロンである。同等の有効量のヒトベータインターフェロン或いは非ヒト種起源のアルファ（或いはベータ）インターフェロンを用いることができる。

本発明に従う患者の治療は、必須ではないが理想的には化学療法剤の投与或いは放射線療法に先立って開始される。好ましくはインターフェロンは、癌治療開始前少なくとも1日前、より好ましくは少なくとも1週間前に投与される。本発明に従うインターフェロンによる患者の治療は好ましくは、患者の癌治療プログラムの間中継続される。

インターフェロンの毎日の投薬は単一投与として投与することができ、或いはそれを分割した多投与毎日処法として投与することができる。連続的な毎日の治療の代りに、不規則な処法、例えば毎週1～3日間の治療を用いることができる。

インターフェロンは本発明に従って液体（溶液）或いは固体投薬形態のいずれでも投与することができる。即ちインターフェロンは典型的に安定化量（1～5重量%）のアルブミン或いは血清を含有する緩衝化水溶液で投与することができる。本発明に従って投与されるインターフェロンの担体として適当な緩衝化溶液の具体例であるリン酸緩衝化塩溶液は、次のようにして調製される。リン酸緩衝化塩水（PBS）の濃縮（20×）溶液は次の試薬を十分な水中に溶解して1000 mlの溶液を作成した：塩化ナトリウム160g；塩化

カリウム4.0g;リン酸水素ナトリウム23g;リン酸二水素カリウム4.0g;及び任意フェノール赤色粉末0.4g。この溶液を15ポンド圧力で15分間オートクレープ処理することにより殺菌した後、追加の水で単一強度濃度に稀釈してから使用する。

或いは又、本発明に従い利用されるインターフェロンは、例えばカロリー或いは非カロリー甘味剤、風味剤及び薬学的に許容可能な賦形剤を添加したインターフェロンをベースとした緩衝化水溶液を用いて風味付与或いは風味未付与溶液或いはシロップに配合することができる。

咀嚼の助けをかりて或いは無しに口内で唾液と接触時に溶解されるように適用されたロゼンジなどの固体投薬形態は同様に本発明に従ったインターフェロンの投与のための許容可能な手段である。そのような単一投薬形態は好ましくは口内で溶解時に口腔及び咽頭粘膜と接触するために約1〜約1500IUのインターフェロンを放出するように配合される。即ち、本発明に従うインターフェロンの単一投薬形態は咀嚼可能なビタミン類などの圧縮成形錠剤を形成するための従来の技術により調製することができる。同様に、インターフェロンは例えばインターフェロンが口に保持された際に口腔粘膜と接触させるために溶解及び放出するデンプンベースのゲル配合物に導入することができる。本発明用のインターフェロンの固体単一投薬形態は従来の投薬配合技術を用いて調製することができる。そのような配合物のpHは約4

〜約8.5の範囲内にあり得る。

ヒトアルファーインターフェロンの調製

ヒトアルファーインターフェロンは通常キャンテル(Cantell)操作と称される。次の操作により調製することができる。この方法はこの場合にはGulf Coast Regional Blood Center(テキサス州ヒューストン)から得られるヒト白血球のバックを用いて開始される。これらのバックにおける軟膜を遠心瓶中にプールし、次いで0.83%塩化アンモニウムで稀釈する。混合物を断続的振盪を行いながら、15分間インキュベートし、次いで2000rpmで20分間遠心分離する。上澄液を廃棄し、細胞ペレットを最少容量の無菌PBSで再懸濁させる。混合物を次いで塩化アンモニウムで稀釈し、遠心分離する。上澄液を再び廃棄し、残存細胞ペレットを例えばKC Biologicalから市販されている最少必須培地(MEM)などの組織培養培地で再懸濁させる。細胞濃度はCoulterカウンターを用いて測定する。

インターフェロン誘発はガラス或いはプラスチックボトル内で行われる。誘発培地はMEM、75mM Hepes (Calbiochemから販売)、75mM Tricine (Sigma Chemical社から販売)、ヒトアガンマ血清(18mg/ml)、及びゲンタマイシンサルフェート(M. A. Bioproductsから販売; 50mcg/ml)を含有する。細胞を誘発容器にml当たり約500万〜1千万細胞数の最終濃度で添加する。誘発容器を3

7℃の水浴中でインキュベートし、アルファーインターフェロンをプライマーとして添加する。

2時間後Sendaiウイルスを誘発混合物に添加する。これによりアルファーインターフェロンが白血球により上澄液に産生される。12〜18時間のインキュベーション時間後、誘発混合物を遠心分離する。細胞を廃棄し、次いで上澄液を精製する。

粗製インターフェロンを氷浴内で10℃以下に冷却する。5モル濃度のチオシアン酸カリウムを添加して0.5Mの最終濃度を得る。この溶液を15分間攪拌し、次いでそのpHを塩酸を添加することにより3.3まで低下する。混合物を次いで2800rpmで30分間遠心分離し、上澄液を廃棄する。

ペレットを次いで95%エタノールに再懸濁し、15分間攪拌する。この懸濁液を2800rpmで20分間遠心分離し、ペレットを廃棄する。上澄液のpHを次いで水酸化ナトリウムで5.8に調整する。混合物を10分間攪拌し次いで2800rpmで20分間遠心分離する。ペレットを廃棄する。上澄液のpHを次いで水酸化ナトリウムで8に調整する。この溶液を10分間攪拌後、2800rpmで20分間遠心分離する。上澄液を廃棄し、ペレットを0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液中0.5Mチオシアン酸カリウムで再懸濁させる。この懸濁液を4℃で攪拌する。

次に懸濁液を2800rpmで20分間遠心分離し、ペレ

ットを廃棄する。上澄液のpHを塩酸で5.3に調整する。10分間攪拌及び遠心分離後、上澄液のpHを塩酸で2.8に調整した後、更に20分間攪拌する。この混合物を2800rpmで遠心分離し、得られたペレットが精製ヒトアルファーインターフェロンである。

このペレットを8.0のpHを有する0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液中0.5Mのチオシアン酸カリウムで再懸濁させる。それを次いでPBSに対して4℃で、PBSを2回変えて透析する。この混合物を次いで遠心分離し、沈殿物を廃棄する。残存精製アルファーインターフェロンを0.2ミクロンのフィルターを通過させることにより殺菌する。ヒトアルファーインターフェロンはこの操作に従ってImmuno Modulators Laboratories社(テキサス州スタッフォード)により製造され、ウシ用に「Agriferon」の商標で、及びウマ用に「Equiferon」の商標で販売されている。

当業者に公知のその他の操作がヒトアルファーインターフェロン及びヒトガンマーインターフェロンなどのインターフェロンの作製に利用可能である。例えば、米国特許4,376,821号及び4,460,685号各明細書はヒトガンマーインターフェロンの作製方法を開示する。ウシ繊維芽球(ベータ)インターフェロンの作製方法は、本出願人の米国特許4,462,985号明細書に開示されている。

実施例

40才の150ポンドの腫瘍を患う男性(R-1)の一つの肺の大部分及び近位リンパ腺を除去する外科手術を行った。彼は手術後に最大許容投与量のコバルト-60放射線療法に付された。手術後5ヶ月後の蛍光透視法の結果、肺組織に新たな腫瘍成長が現われた。患者R-1は彼の腫瘍学者から予後の悪いことを知らされて彼の癌の治療のための他の療法を探索した。

R-1は一般的にはビタミン及びハーブを補給した低脂肪ダイエットである、注意深く維持されたダイエット療法を開始した。R-1の処法は、彼の口内に彼の口腔及び咽頭粘膜と接触するために摂取されたリン酸緩衝化塩水(150IU/ml)中の約150IUのヒトアルファ-インターフェロン(Cantelli)の毎日の投与を含むものであった。この溶液は、3mlの注射器を用いて投与され、インターフェロン溶液を口の内張りをする粘膜に導いた。R-1は彼の舌を用いて口内でインターフェロン含有溶液を操作して口腔及び咽頭粘膜との接触を最大にした。初期のインターフェロンの低投与量の1週間以内において、R-1は彼を放射線療法の最中及びそれに引続き悩ませたうっ血性呼吸病態における相当な改善を認めた。

R-1は彼の毎日のインターフェロン溶液の自己投与投与を中西部の中央医学センターにおける新しい実験的腫瘍崩壊剤の研究に参加する直前まで継続した。この研究は同時にそ

他の公知の腫瘍剤を受取る患者における未同定の実験薬物による治療を含むものであった。R-1は5-フルオロウラシルの投与と共に実験薬物による治療を受けた。R-1は同一療法を受ける他の患者よりも著しく少ない毒性効果(悪心及び腸管の不快感)を経験した。R-1は研究下の薬物の静脈内投与完了後、僅かに1時間程度悪心を有したにすぎなかった。彼は外来患者基準の療法を行うことができ、また彼は化学療法のための医学センターへの毎日の訪問の間に家で仕事することが可能であったと報告している。彼の腫瘍学者は、研究における他の患者と比べての著しく減少した悪心での実験療法に耐える能力、及びR-1の血液分析の結果の両方についてコメントした。R-1の白血球カウント数は、化学療法により予期されるように減少しながら、研究中の他の患者のそれよりも速かに迅速に正常レベルに回復した。

R-1は、第1回の研究への参加に引続き上記の彼のインターフェロンの投与を再開した。R-1は後にモノクローナル抗体にカップリングされた化学療法剤よりなるものと報告されている化学療法剤の有効性を決定するために行われた第2回の実験研究に参加した。ここでもまたR-1の腫瘍学者は同一の実験療法を受ける他の患者により報告される徴候に対比してR-1の速かに減少された痛み、より少ない悪心、及び化学療法の毒性に悩められるより少ない徴候を認めコメントした。

実施例 2

急性骨髄性白血病を患う6才の男子(N-1)をシトシンアラビノシド(Ara-C)、ダウノマイシン、VP-16(エトポシド)、6-チオグアニン及びデキサメタゾンよりなる化学療法処法を用いて治療の誘導期において3~4ヶ月間に亘って緩解まで治療した。その誘導期の間N-1は脱毛、悪心及び嘔吐及び骨髄陷凹を含む化学療法の影響の特徴的副作用を経験した。N-1の白血病が一度緩解すると、彼は特に毎日ビタミンC(1000mg)、ビタミンE(400IU)及びセレン補給剤(50mcg)の量を含むビタミン補給ダイエット療法を開始した。N-1の体重は約50ポンドである。

N-1の治療プログラムの誘導期に引続き、化学療法の第2期、固定期を開始した。固定期は中枢神経系の白血病を防止するための包膜内薬物投与と組合わされた幾つかのコースの周期的化学療法よりなる。固定期のコース1においては、N-1は、各々12時間離されて与えられる4回の高投与量のAra-Cに引続きL-アスパラギノースよりなる7日間離れた2回の治療が与えられた。N-1は悪心、嘔吐及び骨髄陷凹を含むそのような両方の予想された毒性効果を経験した。固定期のコース2は28日間の経口的6-チオグアニン、1日間の静脈内ピンクリスチルサルフェート、4日間の静脈内のAra-C、5-アザシチジン及びシクロホスファミドの1回の毎月の処法よりなる。最初の月の処法の最後の4日

間(静脈内投与期)に際して、N-1は極めて病的になった。彼は静脈内薬物投与の毎日、相当な悪心及び嘔吐を経験した。

2番目の固定コースのその最初の時期に引続き、N-1は約1mlの無菌リン酸緩衝化塩水中の溶液で投与された約100IUのヒトアルファ-インターフェロン(Cantelli)を彼の口腔及び咽頭粘膜に毎日接触することを始めた。この溶液は毎日注射器から自己投与され、それから口の内面に対して排出され、舌で口腔及び咽頭粘膜との接触を最大にするために動かされた。固定の第2コースの2ヶ月目の静脈内投与期に際して、N-1はi.v./包膜内薬物投与の最初の日にのみ悪心及び嘔吐を経験した。N-1はi.v.-化学療法の以後の毎日、家で規則的に食べ且つ遊ぶことができた。

N-1の腫瘍学者は彼の年齢及び化学療法段階における他の患者と比べて、N-1の高エネルギー水準、彼の脱毛の無いこと及び悪心がより少ないこと、及び化学療法後の彼の白血球カウント数の迅速な回復をコメントした。

実施例 3

38才の160ポンドの男性患者(F-1)は、1986年10月にカボジ肉腫(KS)が陽性であると診断された。F-1は最初ピンクリスチン、ピンプラスチン及びエトポシドを用いて治療された。後にF-1はピンクリスチン(0.5mg)、ピンプラスチン(2mg)、及びブレオマイシン(5単位)で治療された。治療からの毒性は痛い口腔潰瘍化、食

平成2年7月6日

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US89/00024

2. 発明の名称

癌療法の副作用の減少方法

3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国・テキサス州 79106・アマリロ・
アマリロ プルバード ウェスト 6666

名 称 アマリロ セル カルチャー カンパニー、インコーポレイテッド

4. 代理人

住 所 〒105 東京都港区新橋2丁目12番7号
労金新橋ビル7階氏 名 (7128) 弁理士 一 色 健 輔
☎ 508-0336 (代)

同

住 所 同上

氏 名 (8490) 弁理士 原 島 典 孝



万 全 (丁) 査 査

5. 補正書の提出年月日
1990年3月2日

6. 添付書類の目録

(1) 請求の範囲についての補正書の翻訳文 1通
(請求項21乃至40の追加、原請求項1乃至20は変更なし)

21. 化学療法或いは放射線治療を利用する癌療法の適用から生ずる毒性副作用をそのような癌の治療のための療法を受ける患者において減少させるために有用な組成物の製造方法であって、インターフェロンとそのための薬学的に許容可能な担体とを組合わせて単位投与量投与時に該患者の口腔及び咽頭粘膜と接触するための約1〜約1500IUのインターフェロンを放出するように適応されたインターフェロン組成物を形成することの特徴とする方法。

22. インターフェロンがアルファインターフェロンである請求項21記載の方法。

23. インターフェロンがヒト白血球から産生された請求項21記載の方法。

24. インターフェロンがベータインターフェロンである請求項21記載の方法。

25. 薬学的に許容可能な担体が、組成物が患者の口内で溶解するように適応された固体投薬形態にあるように選ばれた請求項21記載の方法。

26. 薬学的に許容可能な担体が、組成物が液状形態にあるように選ばれた請求項21記載の方法。

27. インターフェロンが非ヒトインターフェロンである請求項21記載の方法。

28. 請求項21記載の方法に従って製造された組成物。

29. 癌化学療法或いは放射線療法の適用の望ましくない作用を、そのような癌療法を行っている患者において減少させ

る使用のために、単位投与量投与に、口腔及び咽頭粘膜と接触するための約1～約1500IUのインターフェロンを放出するように通応された口内投薬形態の薬学的に許容可能な担体と組合わされたインターフェロン。

30. インターフェロンがアルファインターフェロンである請求項29記載の投薬形態。

31. インターフェロンがヒト白血球から産生されたインターフェロンである請求項29記載の投薬形態。

32. インターフェロンがベータインターフェロンである請求項29記載の投薬形態。

33. 薬学的に許容可能な担体が、組成物が患者の口内で溶解するように通応された固体投薬形態にあるように選ばれる請求項29記載の投薬形態。

34. インターフェロンが非-ヒトインターフェロンである請求項29記載の投薬形態。

35. 癌療法を行っている患者に対する口内投与時に癌療法の望ましくない副作用を減少するための薬学的配合物であって、有効成分として該配合物の単位投与量当り口腔及び咽頭粘膜と接触するための約1～約1500IUの濃度でインターフェロンを含んでなることを特徴とする配合物。

36. インターフェロンがアルファインターフェロンである請求項35記載の配合物。

37. インターフェロンがヒト白血球により産生されたインターフェロンである請求項35記載の配合物。

38. インターフェロンがベータインターフェロンである請求項35記載の配合物。

39. 薬学的に許容可能な担体が、組成物が患者の口内で溶解するように通応された固体投薬形態にあるように選ばれる請求項35記載の配合物。

40. インターフェロンが非-ヒトインターフェロンである請求項35記載の配合物。

国際調査報告

International Application No. PCT/US89/00024		
1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (of several classification symbols apply, indicate all) IPC (4): A61K 45/02 U.S. Cl. 424/85.6, 85.7		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched:		
Classification System	Classification Symbols	
US	424/85.4, 85.5, 85.6, 85.7	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched:		
Online Computer Search of Chemical Abstracts 1967-1989 Search terms: alpha or beta interferon and cancer		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:		
Category *	Character of Document, * with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
X	Cancer Research, Volume 46, issued September 1986 (U.S.A.) GOLDSTEIN, "Interferon Therapy in Cancer: From Imaginon to Interferon". See pages 4315-4329.	1-20
X	Journal of The National Cancer Institute, Volume 51, issued September 1973 (U.S.A.) STRANDER, "Clinical and Laboratory Investigation on Man Systemic Administration of Potent Interferon to Man". See pages 733-742.	1-20
<p>* Special Categories of cited documents: *</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other relevant matter (as indicated)</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention not cited to understand the invention or directly supporting the invention</p> <p>"G" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"H" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being contrary to a person skilled in the art.</p> <p>"I" document number of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of the International Search Report	
22 March 1989	26 APR 1989	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
ISA/US	Blondei Haxel	